

2. 新型インフルエンザ —臨床の立場から—

工藤 宏一郎, 間辺 利江

独立行政法人 国立国際医療研究センター 国際疾病センター

2010年4月, メキシコ発の新型インフルエンザウイルス (パンデミック (H1N1) 2009) 感染の発生が報告され瞬く間に地球規模で拡大, 発生国メキシコでは多数の死亡例も報告された. 折しもアジア諸国を中心に発生している致死率の高い高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) がパンデミックに繋がるのでは, という懸念が世界的にも増大していた時であった. パンデミック H1N1 2009 の発生を受け, 発生国メキシコの臨床的実情を調査する機会も得, 現地の医療機関と共同臨床研究を実施した. これらから, パンデミック H1N1 2009 と H5N1, スペインインフルエンザ等のこれまでのインフルエンザパンデミックとの病態, 重症化因子を対比したところ, インフルエンザの感染拡大, 重症化, 死亡には, ホスト, ウイルス間の相互関係が重要であること, 社会・疫学的にはグローバルな疾患にも関わらずリージョナル (地域的) な側面が強いことを確認した.

これらを踏まえ, パンデミック H1N1 2009 の病態・臨床像と, 重症・重篤・死亡に影響する医学的因子, 社会的因子を述べる.

これまでのインフルエンザと パンデミックからの臨床医学的考察

インフルエンザは, それに特徴的な症状を呈する為, それを示唆する記録は見出しやすく, 古代ギリシャ (紀元前5世紀) のヒポクラテスの記録にもインフルエンザを示唆する記録がみられる¹⁾. 近年で著名なものは1918年から1919年にかけて通称, スペインかぜ (H1N1 亜型) の大流行が発生し, 人類初めての巨大なインフルエンザパンデミックが世界を襲った. この時の感染者数は6億人, 死亡者は世界全体で2000万から4500万人, 日本でも50万人近くに達すると言われている²⁾. これはインフルエンザウイ

ルスが発見 (1933年) される以前のことである. インフルエンザパンデミックとは, A型インフルエンザの新しい亜型による大流行を意味するが, スペインかぜのウイルスの型はその後の研究により判明した. その後, アジアカぜ (1957年, A (H2N2)), 香港かぜ (1968年, A (H3N2)) のインフルエンザパンデミックが発生, それぞれ100万~400万人の死亡者が出たと言われている²⁾. 最後のパンデミックの発生から40年以上が経過した2009年4月, メキシコ発の新型インフルエンザのパンデミックが発生, 感染は現代のグローバル化を反映し, またたく間に世界の国々に拡大した. 幸いにも前世紀のような多数の死亡者を出すまでには至らなかった. ひるがえって20世紀のパンデミックインフルエンザ, 特に既に90年以上経っているスペインかぜの経験や考察から学ぶべきものは多い. ここではスペインかぜでは, 1. なぜ犠牲者が多かったのか, 2. なぜ第2波の死亡者が多かったのか, の二つの疑問を考察する. つまり, これらは現在の我々が直面する事態に公衆衛生学的にも臨床的対応としても, 重要な点を示唆する.

保存されていたスペインかぜの当時の疫学調査の記録によって, オスローでは第一波の感染者数は約3カ月後の第二波と比べると格段に多いにも関わらず, 第二波の死亡者数は第一波の約2倍である. コペンハーゲンでは感染者数,

連絡先

〒162-8655

東京都新宿区戸山1-21-1

独立行政法人 国立国際医療研究センター

国際疾病センター長 工藤宏一郎

TEL: 03-3202-7181 (内線 2126)

FAX: 03-3202-7861

E-mail: kudo@dcc.go.jp

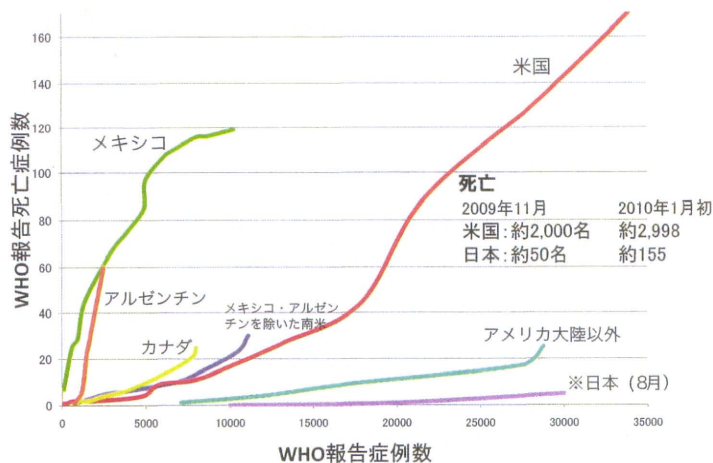


図1 確定症例と死亡例との関係
2009年4月—7月

死亡者数共に第二波と比して第一波の方が少ないものの、第二波の死亡者数は第一波のはるかに多いことが示す報告がある³⁾。一方、Morensらの2008年の論文では、保存されていた1918—1919年の96例の剖検肺標本での検討では、致死性になったと思われる細菌性肺炎の病理像を示していると同時に細菌学的な検索では、ある特定の細菌（肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、ブドウ球菌等）が集中的に同定されている⁴⁾。本論文は、スペインかぜの第二波の時に、抗ウイルス薬は勿論、抗生物質もなかった時代に、併発性肺炎あるいはウイルス感染に引き続く二次性細菌性肺炎よっての死亡例が多く存在していたことを示唆する。更に当時の細菌学検索に関する論文では、特定の病院から、特定の病原細菌が高率（80～100%）に剖検肺から検出されている⁵⁾。こうした傾向は多くの論文で示唆されており、ウイルスの存在が不知の当時は大流行疫病の原因菌として同定された細菌の主病因について大きな論争がなされた。この事は何を意味するのか、つまり、当時の治療施設（病院、治療ステーション）の設置や環境、医療従事者の診療等を鑑みると、現代の概念からみて院内感染が多くあったのではないと思われる。何故ならば、現代のように院内感染・防止の概念は当時存在しなく、それへの注意がなされなかったと思われる。90年前の医学的条件での当時の論文内容と近年の論文で、当時の事態に関する論文を付け合わせると、先ず先の疑問2に対する答えとして、細菌性の併発性肺炎が多く、その主な原因は院内感染によるものと思われ、当時の医学的要因が影響している、そして第1の疑問、なぜ犠牲者が多かったのか、に対しては、ウイルスの存在がそもそも不知だった、新型の強毒性のウイルスであった、抗ウイルス薬・抗生物質がなかった、院内感染・防止の概念がなかった、全身管理の医学が未発達であった、公衆衛生の概念が乏しかった、などの時代的要因が大きか

ったことが考えられる。更に、第一次世界大戦中の出来ごとで、軍隊の多数の若者の移動が感染を拡大させたという社会的要因も加味される。従って、現代の医学、医療を最大限有効活用すれば、スペインかぜのような人的大惨事の事態は避けられると思われる。

尚、第一波での死亡者の剖検肺の病理所見は、Goodpastureらによって明確に記述されている⁵⁾。この内容は、当時は確立していなかったが、現代では確立しているDAD（Diffuse Alveolar Damage／びまん性肺胞障害）の概念に全く該当するものである（DADについては後述）。アジアかぜにおける肺炎の多くも続発性細菌性肺炎の関与を強く示唆されているが、その比率はスペインかぜよりも減少している⁶⁾。尚、疑われているスペインインフルエンザウイルスの強毒性への変異については、証拠は確認されていない。

パンデミック H1N1 2009 の疫学

2009年4月24日のWHO新型インフルエンザ発生宣言以降、29日までの5日間でメキシコ保健省に報告された2155例の重症肺炎の内、821例が入院、100例が死亡であった⁷⁾。発生から約1カ月経過後、世界的に感染が拡大した5月末の時点で、WHOに報告された累積確定感染者数と、累積死亡者数を国別（メキシコ、メキシコ以外の国々）で比較した所、発生初期から比較して死亡者数の割合は減少しているものの、メキシコとそれ以外の国々では大きな違いが見られた⁸⁾。その後、時間軸に拠らない解析においても、メキシコ、アメリカ、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国とでは、確定症例件数と確定死亡者数間の関係が、地域によって大きく異なることが解析された⁹⁾。（図1）

このことから、パンデミック H1N1 2009 は、グローバルな疾患であるが、ナショナルあるいはリージョナルな要

因、つまり国や国内地域、あるいは複数の国が集合した広域の社会的・経済的背景、保健政策、医療インフラなど、社会・経済的因子が疾患の発生や重症・重篤・死亡例に影響を及ぼしていると考えられる。

我が国では、2010年3月末現在で、累積入院患者数17,646人、死亡198例¹⁰⁾と他国と比して死亡例数は少ない。人口比としての入院患者の年齢分布は5～9歳が全体の約45%を占め、次に10～14歳が約21%、1～5歳未満が16%と続き、15歳未満が患者のほとんどを占める¹⁰⁾。年齢別入院患者数が罹患層を反映すると仮定すると、本インフルエンザの特徴として、①若年者(20歳以下)が多く軽症者が多数を占めていること。②成人の発症者は比較的少ないが、高齢者が発症すると重篤化する率が高い。新型インフルエンザであるにも関わらず、成人・年長者に感染・発症者が比較的少ないことは、何故なのか、現在のところ明確な解答はない。これを部分的に示唆するものとして、CDCからの論文が提出されている。つまりこの層ではパンデミック H1N1 2009 と弱い交差性の抗体を有するものが存在する¹¹⁾。一方、我々が調査したメキシコの場合を例にとると、10歳～30歳の年齢層が確定症例数の約50%を占めており、死亡者の年齢層は20歳～54歳が全体の約70%を占める¹²⁾。成人・年長者が過去に患ったインフルエンザとの何らかの交差性や、これまでの何回か接種しているワクチンとの交叉性や、これらに起因する広い意味での生体側の免疫性の獲得関与が示唆される。このことから、本疾患の発症、重症化は生体側にとっても各国別のリージョナルな要因が強いことが伺える。

パンデミック H1N1 2009 の病態

インフルエンザは、本質的には気道系(鼻腔・咽頭・気管支等の上気道と気管支/細気管支の下気道)と肺実質へのウイルス感染症である。高熱・関節痛・脳症等の全身症状は、ウイルスが全身にまわるのではなく、呼吸器系臓器への感染によって誘発産生されるサイトカイン等の炎症性物質によるものとされている。パンデミック H1N1 2009 の大多数の患者は、気道系上皮細胞への感染症であり、一過性(軽症)・無症性に経過する。なお軽症といっても、38℃以上の発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉などの臨床症状を呈し、一過性に治癒してゆく。更に一部であるが、ウイルス性肺炎や脳症を引き起こす。(ウイルス性肺炎は後述。)脳症は小児に多く、脳への基礎疾患を有する例では、感染を契機に基礎疾患の悪化とウイルス性肺炎を引き起こしやすいと指摘されている。このメカニズムも未だ明確でない。なお、基礎疾患として喘息が注目されている。治療されていない軽症例、あるいは過去に軽度の喘息があったが、数年症状はなく、治癒・寛快したと考えられる例で、このウイルス感染を契機に重症喘息発作が発現した例が多く報告されている¹³⁻¹⁹⁾。このことは、ウイルス感染が喘息

の悪化のみならず、発症原因になることを示しているようである。

重症例について述べる。メキシコの重症例18例の報告¹¹⁾によると、病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特長は肺胞上皮細胞と細気管支上皮へのウイルス感染によるDAD(Diffuse Alveolar Damage)と細気管支炎であることが示されている。他の報告では、細菌感染症は二次的かつ少ない¹²⁻¹⁵⁾。また、基礎疾患を有さずとも、急激に重症肺炎に至る例が存在することも示されており、重症化因子は同定出来ないとする考えも強い。我々がメキシコの医療機関で見たパンデミック H1N1 2009 の一剖検例の肺は、赤色を帯び、大きく腫脹していた。担当医師の説明によると、重症肺炎患者は、気管挿管直後に大量の滲出性分泌物(しばしば血液混入)噴水のように喀出するとの所見も示された。つまり急性のウイルス肺炎は、極く初期の分泌過多に引き続いて、DADに移行していくことが想定される。なぜ重症化する例と軽症の上気道感染症で終息する例(圧倒的に多い)に別れるのか、生体側の反応、ウイルスの感染部位の差異が想定されているが、現時点では明確な解答はない。

パンデミック H1N1 2009 / H5N1 鳥インフルエンザ / スペインかぜの重症肺炎像の対比

先ず、H5N1 高病原性鳥インフルエンザ感染の病態について述べる。大多数のヒト H5N1 感染症例の進行は急激でARDSを引き起こす。これは、二次性の細菌性肺炎でなく、ウイルス肺炎である。極く少数の重症例ではウイルス血症も見られ、多臓器障害にも陥る。ヒト H5N1 の肺病理の報告は少ないが、一致することはDADの所見である²¹⁾。前述の部分は、我々の得た数少ないベトナムでの肺標本からも、初期に死亡した方の病理は、滲出性期のDAD、後期は激しい増殖期、繊維期の像を示す知見が得られている²²⁾。ウイルスは、主に肺胞Ⅱ型上皮細胞に感染している。これは新矢、河岡らのインフルエンザウイルスに対するレセプターの解析²⁰⁾と合致する。但し、感染ウイルス量が多い場合は、インフルエンザウイルス一般の性質として、気管支上皮細胞への感染も充分あり得る²³⁾。

メキシコのパンデミック H1N1 2009 の死亡例・重症例の臨床・疫学的特長¹³⁻¹⁹⁾はベトナムの H5N1 による重篤な肺炎と類似している。先述のとおり肺炎はARDSであり、報告されている病理はDADと強度の細気管支炎を示している。重症例の発生率には両者間に差異があるものの、パンデミック H1N1 2009 ウイルスと H5N1 鳥インフルエンザウイルスによって引き起こされるウイルス性の重症肺炎の臨床像、病理像は両者ともおそらく類似のものと考えられ、重症例については、同様の治療戦略が適用出来ると思われる。スペインかぜの場合は、発症後期にはファイファー桿菌(インフルエンザ桿菌)、連鎖球菌、ブドウ球菌など

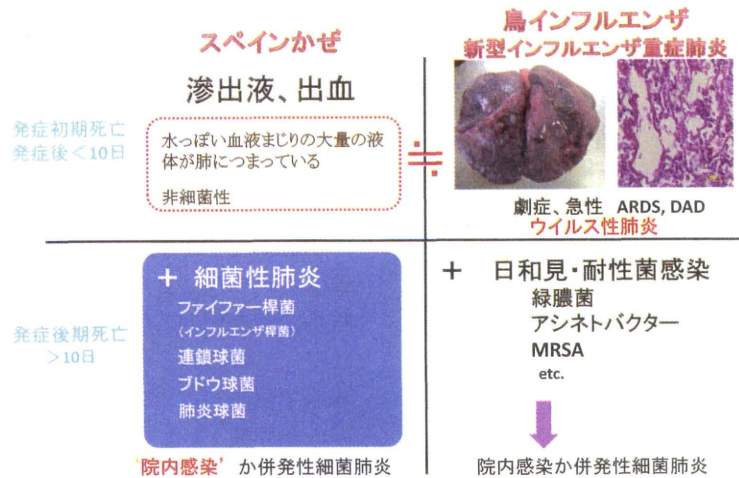


図2 各インフルエンザの重症肺炎像の対比
ウイルス性肺炎と細菌性肺炎の関係

によって細菌性肺炎を引き起こしており⁴⁾ その頻度は極めて高い。これは先述したとおりである。現代のインフルエンザであるパンデミック H1N1 2009 及び H5N1 鳥インフルエンザの発症後期には、日和見感染や抗生物質耐性細菌感染を起し、併発性の細菌肺炎を引き起こすが、その頻度は低い。現代の抗生物質や院内感染防止の概念の発達・徹底が反映していると思われる。これらのことを図2にまとめた。

パンデミック H1N1 2009 に対する基本的治療方針

前述のとおり、パンデミック (H1N1) 2009 では、基礎疾患 (慢性呼吸器疾患, 慢性心疾患, 代謝性疾患, 腎障害, 免疫機能不全, 肥満等) を有する場合と幼児・小児などが、ハイリスクグループとなる^{13,16-19)}。重症化については、インフルエンザ感染が重症ウイルス性肺炎及び細気管支炎へと移行する場合と、もともとの基礎疾患が重症化する場合の二つがあることに注意し、それぞれに応じた治療をする必要がある。

治療戦略としては、まずは、重症化の早期発見と早期治療が基本となるであろう。同時に患者の持つ基礎疾患自体も十分に日常的にコントロールすることが必要である。ハイリスク患者にはかかりつけ医の外来治療が主で必要に応じて入院治療を行う。関連する専門の診療科との連携治療体制が必要である。また、有効なワクチン製造が間に合えば、これらハイリスクの患者には、ワクチン接種で、予防対策にも力を入れるべきであろう。

インフルエンザウイルス性重症肺炎に対しての治療は、重症化・重篤化を阻止することが重要であろう。重症化の早期診断と抗ウイルス剤の早期治療開始が第一とすることである。更に肺炎の重症化の兆候がみられるならば、ステ

ロイド薬や他の療法を含めた抗炎症療法を併用することは、有用性があると思われる。しかしながらこの抗炎症療法の有用性についての EBM は現時点では存在しない。今後の課題であろう。ウイルス感染の確診を持って治療を開始するのでなく、臨床的総合診断を優先させ、治療を先行させる。細菌感染には、入院後の院内感染や、併発性肺炎があるが、確認された場合、あるいは疑われる場合は抗生物質を使用した方が良いと思われる。小児の脳症に対する治療等については、ガイドラインを参考にされたい²⁰⁾。

パンデミック H1N1 2009 の重症化の社会・経済的因子

先述、図1のとおり、パンデミック H1N1 2009 の発生及び重症・重篤・死亡例数は、国や地域によって大きく異なる。我々は、発生初期に多くの死亡例を出したパンデミック H1N1 2009 の発生国とされているメキシコを訪問し、世界的に地域差を生み出す要因についての現地調査を実施した。更に、現地医療機関との共同臨床研究も開始し、パンデミック H1N1 2009 の重症・重篤・死亡に関わる要因を医学的、社会的に深く検証する機会も得た。

メキシコでは、人々の社会的・経済的格差が大きく、経済的収入によって医療へのアクセスの簡便さ、医療に対する考え方も異なる。更には受けられる医療の質も異なり、それと共に医療行動パターンが異なる。メキシコには政府始動による6つの社会保険組織があるものの、貧困による無保険者及び非常に限られた医療のみを提供されている人口は全人口の約38%である。12%は、医療機関にかからない人達である²⁴⁾ (図3)。更に、国勢調査によると、65歳以上の人の50%が何の医療保険を持っていない²⁵⁾。これら無保険者らには、政府による無料診療プログラムが提供されているが、プログラムでの受診申請には、書類手続き

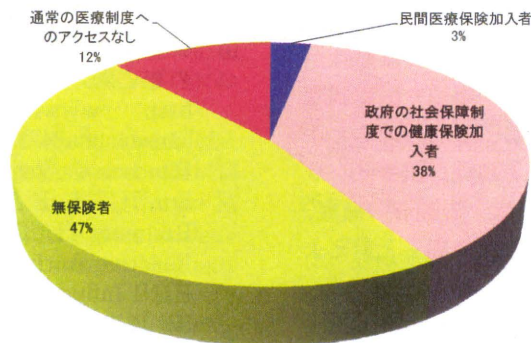


図3 メキシコの総人口における健康保険保有率

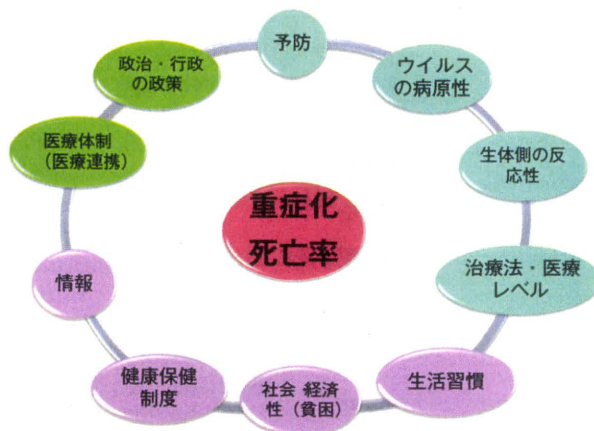


図4 重症化・死亡率への影響要因

が面倒である上、ソーシャルワーク課は疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。日雇労働者が多いこのグループの人達には医療施設への受診は困難なことであり、受診の遅れにつながる理由である。パンデミック H1N1 2009 の場合も、重症化してからようやく地域中核病院を受診し、重篤になって中央の高度医療施設へ移送されるという状況であった。

更に、医療にアクセスしにくい階層には、正確な情報伝達の遅れ、疾病に対する理解の不徹底などにより受診が遅れて重症化・死亡へとつながった例も少なくないことも実感した。現地の医師からも同意見であった。

一方、H5N1 鳥インフルエンザ感染は、ウイルスに感染すると肺炎の進行が早く、診断や抗ウイルス薬の投与の遅れが、重症化・死亡へと進む要因になっていることを、我々はベトナムで痛感した。加えてベトナムでは（特に地方農村部）の家禽類と密着した生活をしている人々の生活習慣、情報や教育の不十分さが H5N1 感染のリスクを増大させている。これらのことから、ベトナム側に H5N1 感染に対する包括的治療法を提案^{26,27)}し、現在実施しているところである。

次に本邦の医療インフラの優位点を考察する。本邦では、国民皆保険制度が導入されており、国民のほとんどは保険を有していることから、医療へのアクセスが容易である。病気に罹患するとすぐに医療機関を受診するという習慣も根付いており、早期受診の意識が高い。特に、パンデミック H1N1 2009 についてはマスコミなどを通じて、情報が豊富に提供されており、不安を感じたら直ぐに医療機関にかかるという受診行動をとった。また、提供される医療レベルも高く、医療機関側の感染防止対策も整備されている。我国では世界的には使用習慣の少ないマスクの着用や石鹸での手洗いなど、感染伝播を抑える生活習慣もあり、公衆衛生に対する意識が高い。言い換えれば、既に早期診断・早期治療体制、感染拡大防止体制が整っていると言える。これらの日本の社会的背景が、重症例を少なくしている重要な要因になっていると思われる。

これらのメキシコ、ベトナム、日本の事情から理解されると思うが、社会的・経済的・医療体制のあり方がグローバルな感染症といえども、その発生と社会における疾患重篤性に強く影響していることを強く示唆する(図4)。つまり、インフルエンザはグローバルな疾患であるが、この重

篤性はウイルスの特性のみに規定されるものでなく、国・地域によってその社会で生じるインフルエンザの重篤性が大きく異なる。それは一国の社会・経済的事情や医療制度に大きく規定されていることを示唆する。これらのことから、インフルエンザの重症化を防止するには、医療インフラを整備する政策と、国民への疾病に対する理解の徹底、正確な情報を迅速に提供することが不可欠であると言えよう。

さいごに

パンデミック H1N1 2009 ウイルスは、多くの感染者で重症化を引き起こすような強毒性のウイルスではなかった。しかし、総感染者数からみれば少数例ではあるが重症・死亡例が発生している。なぜこの様な重症例が発生するのかについては、ウイルス自体の感染性・病原性といったウイルス側の要因と基礎疾患や免疫状態などの宿主側の相互関係、いわば host-parasite の相互関係によるところが大きいと考えられる。更には、社会情勢・経済情勢・医療インフラ等が色濃く影響する。今後、重症化・重篤化・死亡の予防や治療法を検討する上で、これらの原因について十分配慮することが重要である。

References

- 1) Marphy, B.R. and Webster, R.G.: *Ortomyxoviruses in Fields Virology*. 3rd edition edited by Fields B.N. et al. 1997, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996.
- 2) 速水融. 日本を襲ったスペイン・インフルエンザ—人類とウイルスの第一次世界戦争— 2006年, 藤原書店, 東京
- 3) Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemic Characterization of the 1918 Influenza Pandemic Summer Wave in Copenhagen: Implications for Pandemic Control Strategies. *JID* 2008; 197: 270-278
- 4) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant Role of Bacterial Pneumonia as a Cause of Death in Pandemic Influenza: Implications for Pandemic Influenza Preparedness. *JID* 2008; 198: 962-97
- 5) Goodpasture, Ernest W. Broncho-pneumonia Due to Hemolytic Streptococci Following Influenza. *JAMA*; 72: 724-725, 1919
- 6) アジアかぜ流行史. 財団法人日本公衆衛生協会. 1960
- 7) Chowell G., Bertozzi MS., Colchero MA., Lopes-Gatell H., Alpuche-Aranda C., Hernandez M., Miller MA. Severe Respiratory Disease Concurrent with the Circulation of H1N1 Influenza. *N. Eng. J. Med* 2009; 361.
- 8) 国立国際医療センター DCC/ICC. 新型インフルエンザ (豚由来 H1N1) 病原性と今後の推移について—臨床的対応の検討—. 2009年5月25日 [online]. Available at http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html
- 9) Yoshikura H. Jpn. Tow Parameters characterizing 2009 H1N1 Swine Influenza Epidemic in Different Countries/Regions of the World. *J. Infect. Dis.* 62s, 2009
- 10) 厚生労働省. 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ. Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/index.html>
- 11) Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-Reactive Antibody Responses to the 2009 Pandemic H1N1 Influenza Virus. *N. Eng. J. Med.* 2009; 361: 1945-52
- 12) SALUDE. Situación actual de la epidemia. available at http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf
- 13) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A(H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 10.1056/NEJMoa0904252
- 14) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, Valdez R, Ruiz-Palacios G, Hernández M, Stewart TE, Fowler RA. Critical Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009; 1536
- 15) Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, Vugia D, Harriman K, Matyas B, Glaser CA, Samuel MC, Rosenberg J, Talarico J, Hatch D. Factors Associated with Death or Hospitalization Due to Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Infection in California. *JAMA* 2009; 302(17): 1896-1902
- 16) Novel Swine-Origin Influenza A(H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1). *The New England Journal of Medicine* 2009; 361
- 17) CDC. Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection – California, April-May 2009. *MMWR* [online]. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 18) Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Michigan, June 2009 *MMWR*
- 19) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jovet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA. Critically Ill Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada. *JAMA* 2009; 302(17): 1896-1902
- 20) 厚生労働省インフルエンザ脳症研究班. インフルエンザ脳症ガイドライン [改訂版]. 平成 21 年 9 月 [online] available at <http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza090928.pdf>

- 21) Korteweg C, Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of Avian Influenza A(H5N1) Infection in Humans, *American J. of Pathology* 2008; 172: 1155-1170
- 22) Liem NT, Nakajima N, Phat LP, Sato Y, Thach HN, Hung PV, San LT, Katano H, Kumasawa T, Oka T, Kawachi S, Matsushita T, Sata T, Kudo K, Suzuki K: H5N1-infected cells in lung with diffuse alveolar damage in exudative phase from a fatal case in Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 61: 157-160,2008
- 23) Shinya K, Ebina M, Shinya Y, Ono M, Kasai N, Kawao-ka Y: Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440: 435-436,2006
- 24) Enrique Ruelas. Health care quality improvement in Mexico: challenges, opportunities, and progress. *Proc (Bayl Univ Med Cent.)* 2002; 15(3):319-322
- 25) Wong R, Jose Diaz J. Health care utilization among older Mexicans: health and socioeconomic inequalities. *Salud plica Cuernavaca* 2007; 49(14).
- 26) 工藤宏一郎. H5N1 抗病原性鳥インフルエンザウイルスヒト感染症の診断と治療—早期受診, 早期診断, 早期治療. *日本医師会雑誌* 2009; 137(10): 2059-2063
- 27) 工藤宏一郎. アジアでみられる高病原性鳥インフルエンザウイルス H5N1 の臨床—早期治療導入のための包括的治療法とパンデミック(H1N1) 2009 との位置付け. *治療学* 2009; 43(11): 72-76

Clinical and sociological prospectives on pandemic (H1N1) 2009

Koichiro KUDO, Director

Toshie MANABE

Disease Control and Prevention Center
National Center for Global Health and Medicine

A new pandemic influenza A(H1N1) virus has emerged and rapidly spread throughout the world. The clinical and pathological findings associated with severe illness in Pandemic (H1N1) 2009 and the risk factors are similar to the high pathogenic avian influenza (H5N1).

The effective treatment methods for severe influenza in Pandemic (H1N1) 2009 could strongly refer to the treatment method for human H5N1 infection. In this article, the experiences, the investigation and our collaboration studies for Pandemic (H1N1) 2009 in Mexico and Avian Influenza (H5N1) in Vietnam and the examination for the past pandemic influenza will be described. The effective treatments for critical pneumonia caused by influenza will be discussed from the medical, regional and global point-of-view which can be applied to any type of pandemic influenza.

<Special Article>

パンデミック(H1N1)2009の2009-2010流行の総括と得た教訓

工藤宏一郎*

要 旨

- パンデミック(H1N1)2009は世界的にみて、若年者に多く感染・発症するインフルエンザであった。とくにわが国では20歳以下が大多数であった。過去に接種したワクチンや季節性インフルエンザの抗原性との交差性を有し、年長者には何らかの免疫・抵抗力があったと想定される。
- 死亡者数は、各国によってかなり異なる。とくにわが国においては200例弱であり、幸いにして世界的にみてきわめて少なかった。伝播したウイルスの感染性は同一であったことを鑑みると、重症化・死亡には社会的、医療インフラの要因が影響していることが強く示唆される。
- 多くは軽症で、ウイルスはいわゆる弱毒性であった。死亡者は基礎疾患を有する高齢者に多かった。ウイルス性肺炎が契機になったと思われる。併発性あるいは続発性細菌感染は国際的に死亡者の20~30%といわれている。その鑑別は臨床的に容易でない場合が少なくない。
- 基礎疾患のない患者の重症化の機序は不明のことが多い。
- 診療体制として、全体を統括・指示する部署と、地域の重症度に応じた診療と治療を担う地域医療連携体制の両方が必要である。

はじめに●

2009年4月末、メキシコ発の豚由来新型インフルエンザ(パンデミック(H1N1)2009)ウイルス感染の発生が宣言され、感染は瞬く間に地球規模で拡大した^{1,2)}。パンデミック(H1N1)2009に関して、最近、WHOのWriting Committeeから統括的論文³⁾が発表され、世界的な状況はこの論文で理解

できると思われるので、本稿ではわが国の状況と多少違った視点で述べてみたい。

幸いパンデミック(H1N1)2009ウイルスはH5N1のような病原性の強いものではなかったが、香港かぜ(1968年発生)以来のインフルエンザパンデミックとして、パンデミック(H1N1)2009の発生から約1年経過した2010年4月末までに、WHOへの感染確定例は世界のほとんどの国々(214カ国以上)から報告され、その中には少

* K. Kudo(国際疾病センター長): 独立行政法人国立国際医療研究センター(☎162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1)。

なくとも 17,853 例以上の死亡者を出している⁴⁾。

わが国では、感染症発生動向調査によると、2009 年 7 月 27 日から 2010 年 3 月 23 日までの新型インフルエンザによる受診者数は約 2,061 万例(インフルエンザ様症状を呈しかつ医療機関を受診した患者数、自宅療養者、不顕性感染者を含まない)と推計⁵⁾されるものの、入院患者については、2010 年 3 月末現在で、累積入院患者数 17,646 例⁶⁾、死亡 198 例⁷⁾と、世界的に伝播したウイルスはほぼ同一であったにもかかわらず、他国と比して入院・死亡例数は極端に少ない。

パンデミック(H1N1)2009 の 2009-2010 年流行を疫学・病態・社会経済的視点から総括し、今回の流行から得た教訓から来シーズンの流行対策と、将来の新型インフルエンザのパンデミック対策への提案としたい。

パンデミック(H1N1)2009 の疫学●

2009 年 4 月 24 日の WHO 新型インフルエンザ発生宣言以降、29 日までの 5 日間でメキシコ保健省に報告された 2,155 例の重症肺炎のうち、821 例が入院、100 例が死亡であった⁸⁾。発生から約 1 ヶ月経過後、世界的に感染が拡大した 5 月末の時点で、WHO に報告された累積確定感染者数と、累積死亡者数を国別(メキシコ、メキシコ以外の国々)で比較したところ、発生初期から比較して死亡者数の割合は減少しているものの、メキシコとそれ以外の国々では大きな違いがみられた⁹⁾。その後、時間軸によらない解析においても、メキシコ、米国、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国においては、確定症例数と確定死亡者数間の関係が、地域によって大きく異なることが解析された¹⁰⁾。パンデミック(H1N1)2009 は当初警戒されていた病原性の強いものではなく、ほとんどが軽症で、重篤化・死亡するリスクが低いことから、日本を含めた多くの国々で、すべての疑い患者に対する確定検査がなくなった。また、WHO からの国別症例数の発表も中止され、大陸・地域別のみになってしまったため、国別データの把握が困難に

なった。そしてその後の、WHO 発表の最終国別データ(2009 年 11 月 22 日)でも、国ごとの確定症例数と死亡者数の関係における差異は、発生当初と同様の推移をたどっていることが示されている¹¹⁾。これは、パンデミック(H1N1)2009 は、病原性が同一のウイルスによるグローバルな疾患にもかかわらず、死亡率は国や地域の社会・経済的要因に影響されることを強く示唆している。

わが国では、2010 年 3 月末現在で、累積入院患者数 17,646 例、死亡者数 198 例¹²⁾と幸いにして他国と比して圧倒的に死亡例数は少ない。入院患者の年齢分布は 5~9 歳が全体の約 45% を占め、次に 10~14 歳が約 21%、1~5 歳未満が 16% と続き、15 歳未満が患者のほとんどを占める¹²⁾。これを他国の状況と比較すると(Table 1)¹³⁾、明らかにわが国の患者年齢の中央値は 8 歳と低く、他国と際立った違いを示している。一方、表では空白になっているメキシコの状況は、われわれが調査したところでは、10~30 歳の年齢層が確定症例数の約 50% を占めており、死亡者の年齢層は 20~54 歳が全体の約 70% を占める¹⁴⁾。

年齢別入院患者数が罹患層を反映すると仮定すると、本インフルエンザのわが国の罹患の疫学的特徴として、①若年者(20 歳以下)が多く軽症者が多数を占めている、②成人の発症者は比較的少ないが、高齢者が発症すると重篤化する率が高い、ことがあげられる。新型インフルエンザであるにもかかわらず、感染・発症者が若年層に偏り成人・年長者に比較的少ないのはなぜなのか、重症例について国別に年齢の差異があるのはなぜなのか、現在のところ明確な解答はない。これを部分的に示唆するものとして、比較的年長者には、パンデミック H1N1 2009 と弱い交差性の抗体を有するものが存在するという米国 CDC からの報告がある¹⁵⁾。このことは成人・年長者が過去に患ったインフルエンザとの何らかの交差性や、これまでの何回か接種しているワクチンとの交差性や、これらに起因して、生体側に広い意味での何かの免疫がすでに獲得されていたことを示唆す

Table 1. パンデミック(H1N1)2009 の重症例の国別特徴(2009年11月6日まで)

国名	他疾患のない入院例(%)	妊婦の入院(%)	累積入院例数	人口10万人当たりの入院発生率	入院年齢の中央値	死亡例数	死亡率(人口100万人当たりの死亡例数)
カナダ	38	5	1,999	5.8	24	95	2.8
日本	63	0.3	3,746	2.9	8	35	0.2
英国	43	7.5	—	—	15~24	135	2.2
メキシコ	—	—	10,337	9.3	—	328	2.9
米国	27	7	9,079	3.0	21	1,004	3.3
アルゼンチン	47	—	9,974	24.5	20	593	14.6
オーストラリア	51	6	4,844	22.5	31	186	8.6
ブラジル	79	8.3	17,219	8.8	26	1,368	7.0
チリ	47	2.4	1,852	10.8	32	140	8.1
ニュージーランド	—	6.5	1,001	23.3	20~29	19	4.4

[文献13]より引用]

る^{16,17)}。これらのことから、本疾患の発症、重症化には生体側因子としても各国や地域別の要因の影響が伺える。

パンデミック(H1N1)2009 の病態●

インフルエンザは、本質的には気道系(鼻腔・咽頭・気管支等の上気道と気管支/細気管支の下気道)と肺実質へのウイルス感染症である。高熱・関節痛・脳症等の全身症状は、ウイルスが全身にまわるのではなく、呼吸器系臓器への感染によって誘発産生されるサイトカイン等の炎症性物質によるものとされている。パンデミック H1N1 2009 の大多数の患者は、上気道系への感染症であり、一過性(軽症)・無症候性に経過する。なお軽症といっても、発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉などの臨床症状を呈し、罹患・発病者にとって苦痛なもので、一過性とは1~2週間で治癒し、入院治療を必要としない程度のもので解していただきたい。感染者総数からみればきわめて一部であるが、ウイルス性肺炎や脳症を引き起こす。脳症は小児に多い。他の基礎疾患を有する例では、感染を契機に基礎疾患の悪化とウイルス性肺炎を引き起こしやすいと指摘されている。このメカニズムもいまだ明確でない。なお、基礎疾患として喘息が目されている。治療されていない軽症喘息例、あるいは過去に軽度の喘息があったが、数年間は症状

はなく、寛解したと考えられる例で、このウイルス感染を契機に重症喘息発作が発現した例が多く報告されている^{2,18~23)}。このことは、ウイルス感染が喘息の悪化のみならず、喘息自体の発症原因になることを示しているようである。

重症例について述べる。初期のメキシコの重症例18例の報告²⁾によると、病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特徴はウイルス感染によるDAD(diffuse alveolar damage)と細気管支炎であることが示されている。この論文は、新型インフルエンザ発生初期(第一波)の症例についてであり、当時原因が不明であったときの症例である。抗インフルエンザ薬が投与されなかったり、投与されても遅れた例で、インフルエンザに対する治療としては、無治療あるいは不十分であった。いわば、インフルエンザの自然経過をたどった例という見方もできる。ブラジル、米国からの病理の報告で、それぞれの国の死亡例21例、100例の剖検肺の所見の研究であるが、いずれもインフルエンザウイルス感染によるDADや壊死性気管支炎、肺胞出血等の共通した病理所見が示されている^{24,25)}。また、基礎疾患の合併や細菌性感染(肺炎)も死因に寄与していることも報告されている³⁾。基礎疾患を有さずとも、急激に重症肺炎にいたる例が存在することも示されており、重症化因子は同定できないとする考えも強い。なぜ重症化する

例と軽症の上気道感染症として終息する例(圧倒的に多い)に別れるのか、生体側の反応、ウイルスの感染部位の差異が想定されているが、現時点では明確な解答はない。

パンデミック(H1N1)2009の治療●

パンデミック(H1N1)2009の治療法について、WHOおよび米国CDCから治療ガイドラインが出されているが、いずれも早期治療介入の重要性が示され、基礎疾患を有するなどのハイリスク患者、入院治療を要する例、さらには、重症化する症例に対して、ノイラミニダーゼ阻害薬(oseltamivir, zanamivir)の投与が推奨されている^{26,27)}。抗ウイルス薬のパンデミック(H1N1)2009への効果については、早期のoseltamivirの投与で、入院期間の短縮やICUでの治療を必要とするほどの重篤化や死亡のリスクを減少させる可能性があることが報告されている^{28,29)}。国内研究では、斎藤らによりoseltamivir, zanamivirともに解熱までの時間を有意に短くしている傾向がみられた³⁰⁾。また、河合、池松らの過去3シーズンのA(H1N1)型を比較しての研究では、zanamivirの有効性は過去3シーズンほぼ不変であり、oseltamivirの有効性はパンデミック(H1N1)2009では耐性化のみられた08/09年ソ連型よりも高く、07/08年ソ連型とは同等以上と考えられることが報告されている³¹⁾。

パンデミック(H1N1)2009の発生時、すでにわが国では、行政の指導の効果により、oseltamivirの備蓄が十分に整備されており、全国の感染症指定医療機関を対象にしたアンケート調査でも、国内流行時の抗インフルエンザ薬の流通は「診療に影響があった」と回答した施設はなかった³⁰⁾。このことは、パンデミック(H1N1)2009感染(疑い)患者に対して抗ウイルス薬の投与が迅速にできたことが示唆され、これが他国と比較して重症化・死亡例が少なかった重要な要因の一つと推測される。抗ウイルス薬の使用に関して、今後は、副作用や耐性の出現などのモニタリングが重要と考え

る。また、新規抗インフルエンザウイルス薬として、2010年1月に注射薬が上市されたが、今後のさらなる新規抗ウイルス薬の開発・上市にも期待したい。

抗ウイルス薬の早期投与は、ウイルスの増殖抑制をすることによって、重症肺炎等に代表される重症化を阻止すると想定される。同時に生体の過剰反応を抑制すべく、抗炎症療法の併用が重症化あるいは重症化しそうな例に有効と考えられる。わが国では、小児科領域において、肺炎や脳症と喘息様症状を併発した例において、喘息増悪としてステロイド療法が施行される例が多数存在した。これらの例をレトロスペクティブにみて、喘息様症状に対してはもちろんのこと、肺炎等に対しても有用性を示したとする見解が多い。少なくとも有害(感染に対して)であったとする意見は少ないようだった。現在のところ、ステロイドの有用性については、意見の分かれるところであるが、今後の重要な課題と思われる。

パンデミック(H1N1)2009においては、基礎疾患を有する場合はそれに対する徹底的治療や、合併症の治療を十分に施すことが重要であった。

また、二次性の細菌性肺炎の治療には抗菌薬の投与、重症肺炎や呼吸不全などを呈した場合は呼吸補助、人工呼吸器、体外式膜型人工肺(ECMO)などを使用した全身管理、ARDSに対してはポリミキシンBカラム等を使った血液浄化療法の有用性を示す報告がなされつつある^{33,34)}。

パンデミック(H1N1)2009の社会経済的要因●

パンデミックH1N12009の発生および重症・重篤・死亡例数は、国や地域によって大きく異なることを既述した。われわれは、発生初期に多くの死亡例を出したパンデミック(H1N1)2009の発生国とされているメキシコを訪問し、地域差を生み出す要因についての現地調査を実施した。さらに、現地医療機関との共同臨床研究も開始し、パンデミックH1N12009の重症・重篤・死亡に関わる要因を医学的、社会的に深く検証する機会も

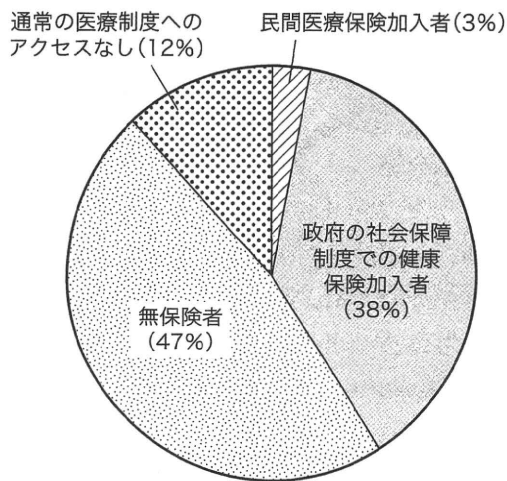


Fig. 1. メキシコの総人口における健康保険保有率

得た^{35,36)}.

メキシコでは、人々の社会的・経済的格差が大きく、経済的収入によって医療へのアクセスの簡便さ、医療に対する考え方も異なる。さらには受けられる医療の質も異なり、それとともに医療行動パターンが異なる。メキシコには政府始動による6つの社会保険組織があるものの、貧困による無保険者および非常に限られた医療のみを提供されている人口は全人口の約47%である。12%は、医療機関にかからない層である³⁷⁾(Fig. 1)。さらに、国勢調査によると、65歳以上の人の50%がいずれの医療保険ももっていない³⁸⁾。これら無保険者らには、政府による無料診療プログラムが提供されているが、プログラムでの受診申請は、書類手続きが面倒であるうえ、ソーシャルワーク課は疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。日雇労働者が多いこのグループの人たちには医療施設への受診は困難なことであり、これが受診の遅れにつながる理由である。パンデミック H1N1 2009 の場合も、重症化してからようやく地域中核病院を受診し、重篤になって中央の高度医療施設へ移送されるという結果になった。

さらに、医療にアクセスしにくい階層には、正確な情報伝達の遅れ、疾病に対する理解の不徹底などにより受診が遅れて重篤化・死亡へとつな

がった例も少なくないことも実感した。現地の医師らも同意見であった。

これらメキシコの事情とわが国のそれを対比してみると、本邦の医療インフラの優位点が浮かび上がる。本邦では、国民皆保険制度が導入されており、国民のほとんどは保険を有していることから、医療へのアクセスが容易である。病気に罹患するとすぐに医者にかかるという習慣も根付いており、早期受診の意識が高い。とくに、パンデミック(H1N1)2009についてはマスクなどを通じて、情報が豊富に提供されており、不安を感じたらすぐに医療機関にかかる。また、提供される医療レベルも高く、医療機関側の感染防止対策も整備されている。わが国では世界的には使用習慣の少ないマスクの着用や石鹸での手洗いなど、感染伝播を抑える生活習慣もあり、公衆衛生に対する意識が高い。言い換えれば、すでに早期診断・早期治療体制、感染拡大防止体制が整っている。これらの日本の社会的背景が、重症例を少なくしている重要な要因になっていると思われる。とくに重症例、あるいは進行例に対しての抗インフルエンザ薬の投与が、わが国ではその備蓄が高かったことにより、発症から早期になされたことが死亡例の減少を得た重要な因子と思われる。このことは、いまだ疫学的な報告はないが、いずれも疫学的結論が出されると思われる。

これらのメキシコ、日本の事情から理解されると思うが、社会・経済・医療体制のあり方が、グローバルな感染症といえどもその発生と社会における疾患重篤性に強く影響していることを示す。つまり、この重篤性はウイルスの特性のみに規定されるものでないことも示していると思われる。これらのことから、インフルエンザの重症化を防止するには、医療インフラを整備する政策と、国民への疾病に対する理解の徹底、正確な情報の迅速な提供が不可欠であるといえよう。

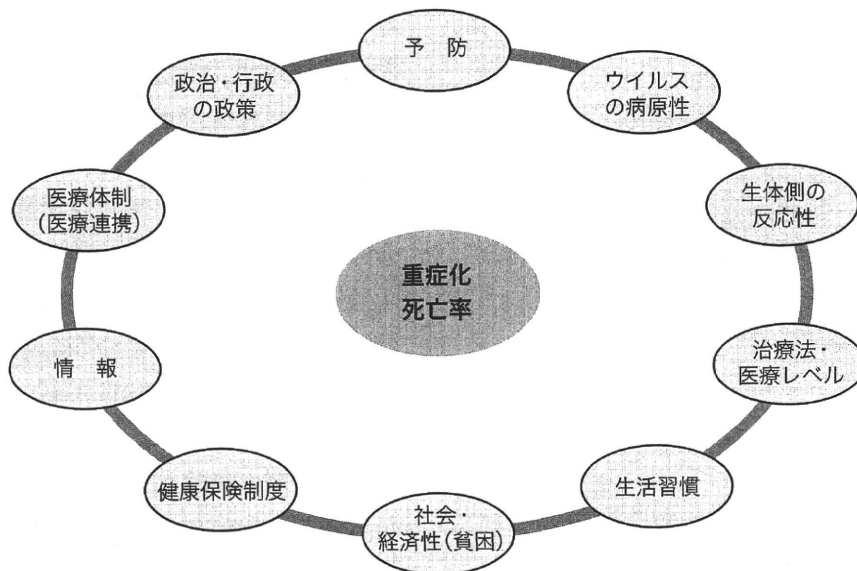


Fig. 2. インフルエンザの重症化・死亡に関する要因

今後の対応——わが国における新型インフルエンザの診療体制

2009年8月21日、厚生労働省は、新型インフルエンザに感染し、かつ発症する確率として、国民全体の20%が発症、最大で30%、都市部ではさらに発症率が高くなる可能性があるとして発表した³⁹⁾。このような膨大な数の予想ではあったが、結局感染が疑われた患者数は、国民全体の16%相当と思われる。そしてパンデミック(H1N1)2009が総じて軽症例が多い疾患であったため、感染者数に比して国民的パニックが起こることはなく、何とか終息しえたといえるかもしれない。

今回の経験やそれから得た教訓を今後にかす課題は多くあると思われる。中でも医療連携体制の構築は重要ではないだろうか。発生初期はある程度過剰に対応せざるをえないと思われるが、疾患の重篤性(今回は軽症)が判明してからの診療体制を変更する柔軟性が拡大期には必要である。一部の医療機関のみへの負担で医療を崩壊させてはならず、より広範囲な医療機関が診療に加わる体制が必要なのではないだろうか。つまり、将来、いわゆる強毒型のパンデミックが発生した場合は、現状の医療体制では十分であろうか。確立す

べき診療体制として、発生初期には感染症指定医療機関(専門医療機関)と医師会、保健所の連携、さらに拡大期となった場合は、診療所・クリニックも加わった、個々の医療機関が役割分担する体制があげられる。これまで診療所・クリニックでも通常の季節性のインフルエンザ診療に携わってきている。また、基礎疾患をもつ患者には基本的にかかりつけ医での診療も行っている。必要に応じ他の医療機関との連携が必要であろうし、入院・重症者にはそれに対応できる指定病院・総合病院が対応する。つまり、毎年発生している季節性インフルエンザに対する地域での医療連携体制をしっかりと実施することによって、新型でかつ病原性の強いパンデミック発生時も十分対応できるのではないかと。これに、自治体・地域保健所に加え、患者の搬送に携わる救急隊、地域薬局、警察を含めた地域連携体制をつくり、その中で診断と治療が完結する地域医療連携による患者本位の診療体制を築きあげることが必要なのではないだろうか。そして、そのためには、そのような体制作りの社会的コンセンサスが得られることが今日的に急務ではないだろうか。

おわりに●

パンデミック(H1N1)2009 ウイルスは、多くの感染者が重症化を引き起こすような病原性の強いウイルスではなかった。しかし、総感染者数からみれば少数例ではあるが重症・死亡例が発生している。なぜこのような重症例が発生するのかについては、ウイルス自体の感染性・病原性といったウイルス側の要因と、基礎疾患や免疫状態などの宿主側の相互関係、いわば host-parasite (この場合は virus) の相互関係によるところが大きいと考えられる⁴⁰⁾。この点についてもいまだ説明が不十分である。そして治療に直結するメカニズムの説明が強く待たれる。こうした医学的、医療的要素のほかに、一国の社会情勢・経済情勢・医療インフラ等が疾患の重篤性に色濃く影響することも経験した。それには、それらを上位で規定する行政、政治的事項が存在することも理解した。ここに記した事項全体を考慮した対応策を検討することが望まれる。

文 献●

- 1) Echevarria-Suno S et al : Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico : a retrospective analysis. *Lancet* **374** : 2072, 2009
- 2) Perez-Padilla R et al : Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* **361** : 680, 2009
- 3) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza : Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* **362** : 1708, 2009
- 4) Pandemic (H1N1) 2009-update94, Geneva : World Health Organization, April 23, 2010. <http://www.who.int/csr/don/2010_4_23a/en/index.html>
- 5) 新型インフルエンザの発生動向 : 医療従事者向け疫学情報 : Ver. 3, 東京 : 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部, 2010年4月23日. <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/100423-01.pdf>>
- 6) 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の新型インフルエンザによる入院患者数の概況, 東京 : 厚生労働省, 2010年3月31日. <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html>>
- 7) 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の年齢別内訳/死亡例まとめ, 東京 : 厚生労働省, 2010年3月30日. <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-03.html>>
- 8) Chowell G et al : Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* **361** : 674, 2009
- 9) 国立国際医療センター DCC/ICC. 新型インフルエンザ(豚由来 H1N1) 病原性と今後の推移について : 臨床的対応の検討. 2009年5月25日 <http://www.dcc.go.jp/emergency_information/short_communication.html>
- 10) Yoshikura H : Two parameters characterizing 2009 H1N1 swine influenza epidemic in different countries/regions of the world. *Jpn J Infect Dis* **62** : 411, 2009
- 11) Yoshikura H : Common features of 2009 H1N1 influenza pandemic in different parts of the world revealed by log-log plot of the cumulative numbers of infected and decreased cases. *Jpn J Infect Dis* **63** : 148, 2010
- 12) 厚生労働省 : 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の死亡者の年齢別内訳/死亡例まとめ. <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/index.html>>
- 13) Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Wkly Epidemiol Rec* **84** : 481, 2009
- 14) SALUDE. Situación actual de la epidemia. <http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/influenza/situacion_actual_epidemia_260410.pdf>
- 15) Hancock K et al : Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* **361** : 1945, 2009
- 16) Xu R et al : Structural basis of preexisting immunity to the 2009 H1N1 pandemic influenza virus. *Science* **328** (5976) : 357, 2010
- 17) Skountzoul et al : Immunity to pre-1950 H1N1 influenza virus confers cross-protection against to the pandemic swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus. *J Immunol* **185** (3) : 1642, 2010
- 18) Dominguez-Cherit G et al : Critical ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* **302** : 1880, 2009
- 19) Louie JK et al : Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection in California. *JAMA* **302** (17) : 1896, 2009
- 20) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team : Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* **360** : 2665, 2009
- 21) Hospitalized Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection : California, April-May 2009. *CDC MMWR*. <<http://www.cdc.gov/mmwr>>
- 22) Intensive-Care Patients With Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection : Michigan, June 2009. *CDC MMWR*. <<http://www.cdc.gov/mmwr>>
- 23) Kumar A et al : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* **302** (17) :

- 1896, 2009
- 24) Mauad T et al : Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection. *Am J Respir Crit Care Med* **181** : 72, 2010
- 25) Shien W-J et al : 2009 pandemic influenza A (H1N1) pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *AJP* **177**(1) : 166, 2010
- 26) WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, Geneva : World Health Organization, February 2010. <http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf>
- 27) Updated Interim Recommendations for the Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season, December 07, 2009. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2010<<http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>> [Accessed July 29, 2010]
- 28) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1)-New York City, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **58** : 1436, 2010
- 29) Jain S et al : Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* **302** : 1896, 2009
- 30) 斎藤玲子ほか：新型インフルエンザ H1N1pdm に関するウイルス型，薬剤耐性，薬効評価，臨床症状に関する調査研究。H21 年度厚生労働科学特別研究事業「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究(研究代表者・工藤宏一郎)」総括・研究分担報告書，p10-18, 2010
- 31) 河合直樹，池松秀之：新型インフルエンザ流行時における抗インフルエンザウイルス薬の臨床効果の検討。H21 年度厚生労働科学特別研究事業「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究(研究代表者・工藤宏一郎)」総括・研究分担報告書，p19-22, 2010
- 32) 柴田敏之，角山香織：医薬品の必要量及び流通状況の把握。H21 年度厚生労働科学特別研究事業「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果に関する研究(研究代表者・工藤宏一郎)」総括・研究分担報告書，p35-42, 2010
- 33) Takeda S et al : Hypercytokinemia with pandemic H1N1 (pH1N1) influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. *Int Care Med* **36** : 906, 2010
- 34) Yokoyama T et al : A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus : a successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *J Clin Apher*, 2010
- 35) 工藤宏一郎，泉 信有，墨国パンデミック H1N1 2009 調査チーム：墨国パンデミック H1N1 2009 感染症調査報告書：New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Influenza 1. 新型インフルエンザの重症例の検討。厚生労働科学研究費特別研究事業(研究代表者：工藤宏一郎)，August 2009
- 36) 工藤宏一郎，間辺利江ほか：墨国パンデミック H1N1 2009 調査チーム：墨国パンデミック H1N1 2009 感染症調査報告書：New Horizon for Mexico and Japan Collaboration against Pandemic Influenza 2. 新興呼吸器感染症の社会的背景。文部科学省新興・再興感染症研究拠点形成プログラム(研究代表者：工藤宏一郎)，August 2009
- 37) Ruelas E : Health care quality improvement in Mexico : challenges, opportunities, and progress. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* **15**(3) : 319, 2002
- 38) Wong R, Jose Diaz J : Health care utilization among older Mexicans : health and socioeconomic inequalities. *Salud Publica Mex* **49**[Suppl 4] : S505, 2007
- 39) 新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療提供体制の確保等について，別添 1 新型インフルエンザ(A/H1N1)流行のシナリオ。厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部。2009 年 8 月 28 日
- 40) 工藤宏一郎，間辺利江：新型インフルエンザ：臨床の立場から。ウイルス **60**(1) : 9, 2010

新型インフルエンザの治療 臨床的見地から
—重症化の社会的背景と医学的要因—

独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター長

工 藤 宏一郎

東京内科医会会誌第 26 巻第 2 号 別刷

(平成 22 年 12 月 31 日 発行)

新型インフルエンザの治療 臨床的見地から —重症化の社会的背景と医学的要因—

独立行政法人国立国際医療研究センター 国際疾病センター長

工 藤 宏一郎

はじめに

パンデミック (H1N1) 2009 は世界的にみて、若年者に多く感染・発症するインフルエンザであった。特にわが国では 20 歳以下が大多数であった。これは、過去に接種したワクチンや季節性インフルエンザの抗原性との交叉性を有し、年長者には何らかの免疫・抵抗力があったと想定される。多くは軽症で、ウイルスはいわゆる病原性は低かったものの、基礎疾患を有する高齢者を中心に、重症・死亡に至る例も報告された。基礎疾患のない患者の重症化の機序は未だ確定的ではない。死亡者数については、各国によってかなり異なっていたが、特にわが国においては 200 名弱であり、幸いにして世界的にみて極めて少なかった。伝播したウイルスの病原性はほぼ同一であったことを鑑みると重症化・死亡には社会的、医療インフラの要因が強く影響していることが強く示唆される。本稿では、パンデミック (H1N1) 2009 の総括として、臨床的見地から、重症化の社会的背景と医学的要因を検討し、今後の教訓を考察する。

パンデミック (H1N1) 2009 の疫学

2009 年 4 月 24 日の WHO 新型インフルエンザ発生宣言以降、29 日までの 5 日間でメキシコ保健省に報告された 2155 例の重症肺炎のうち、821 例が入院、100 例が死亡であった¹⁾。発生から約 1カ

月経過後、世界的に感染が拡大した 5 月末の時点で、WHO に報告された累積確定感染者数と、累積死亡者数を国別 (メキシコ、メキシコ以外の国々) で比較したところ、発生初期からみて死亡者数の割合は減少しているものの、メキシコとそれ以外の国々では大きな違いが見られた²⁾ (図 1)。その後、時間軸に抛らない解析においても、メキシコ、アメリカ、カナダ、日本、ヨーロッパ諸国においては、確定症例数と確定死亡者数間の関係が、地域によって大きく異なることが解析された³⁾。その後の、WHO 発表の最終国別データ (2009 年 11 月 22 日) でもその差異は、国ごとの確立症例数と死亡者数の関係は、発生当初と同様の推移をたどっていることが示されている⁴⁾。これは、パンデミック (H1N1) 2009 は、病原性がほぼ同一のウイルスによるグローバルな疾患にも関わらず、死亡率は国や地域の社会・経済的要因に大きく影響されることが強く示唆される。

わが国では、2010 年 3 月末現在で、累積入院患者数 17,646 人、死亡 198 例⁵⁾と幸いにして他国と比して圧倒的に死亡例数は少なかった。入院患者の年齢分布は 5~9 歳が全体の約 45% を占め、次に 10~14 歳が約 21%、1~5 歳未満が 16% と続き、15 歳未満が患者のほとんどを占める⁵⁾。これを他国の状況と比較すると (表 1)⁶⁾、明らかにわが国の患者年齢の中央値は 8 歳と低く、他国と際立った違いを示している。一方、表では空白になっているメキシコの状況は、われわれが調査したところでは、10~30 歳の年齢層が確定症例数の約

平成 22 年 9 月 4 日 (土)、東京ステーションコンファレンス

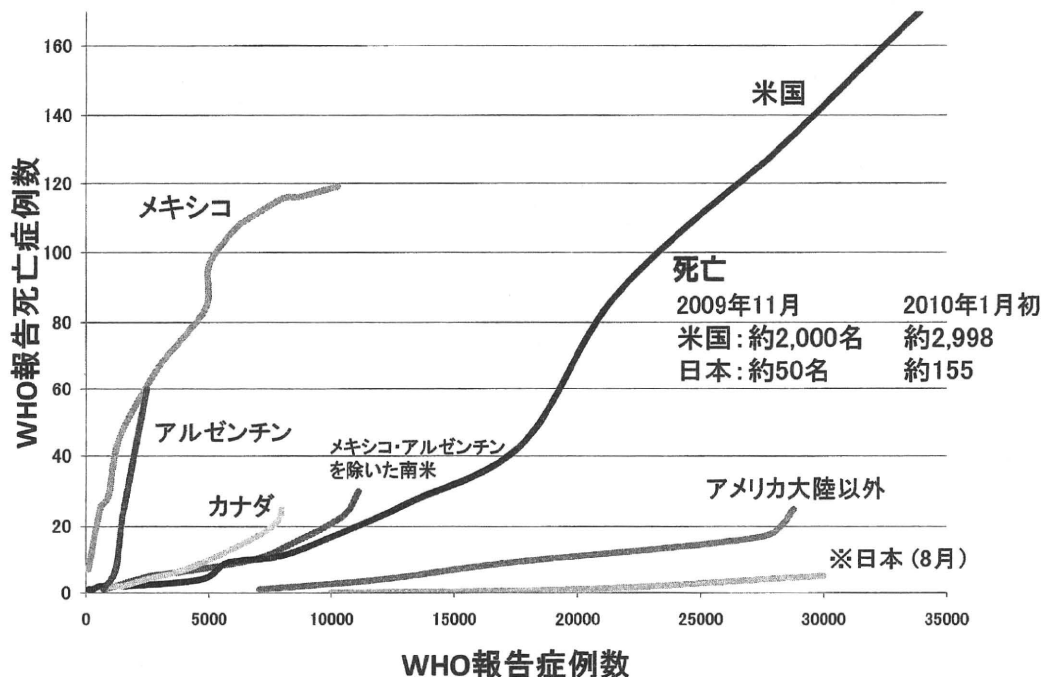


図 1 確定症例と死亡例との関係 2009 年 4 月～7 月

表 1 パンデミック (H1N1) 2009 の重症例の国別特徴 (2009 年 11 月 6 日まで)

国名	他疾患 のない 入院例%	妊婦の 入院%	累積 入院例数	人口 10 万人 当たりの 入院発生率	入院年齢 の中央値	死亡例数	死亡率 (人口 100 万人当 たりの死亡例数)
カナダ	38	5	1,999	5.8	24	95	2.8
日本	63	0.3	3,746	2.9	8	35	0.2
英国	43	7.5	—	—	15-24	135	2.2
メキシコ	—	—	10,337	9.3	—	328	2.9
米国	27	7	9,079	3.0	21	1,004	3.3
アルゼンチン	47	—	9,974	24.5	20	593	14.6
オーストラリア	51	6	4,844	22.5	31	186	8.6
ブラジル	79	8.3	17,219	8.8	26	1,368	7.0
チリ	47	2.4	1,852	10.8	32	140	8.1
ニュージーランド	—	6.5	1,001	23.3	20-29	19	4.4

Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus, WHO¹³⁾から抜粋

50%を占めており、死亡者の年齢層は20～54歳が全体の約70%を占める⁷⁾。

年齢別入院患者数が罹患層を反映すると仮定すると、本インフルエンザのわが国の罹患の疫学的特徴として、①若年者(20歳以下)が多く軽症者が多数を占めていること。②成人の発症者は比較的少ないが、高齢者が発症すると重篤化する率が高い、といえる。新型インフルエンザであるにも関わらず、感染・発症者が若年層に偏り成人・年

長者に比較的少ないのはなぜなのか、重症例について国別に年齢の差異があるのはなぜなのか、現在のところ明確な解答はない。これを部分的に示唆するものとして、比較的年長者には、パンデミック H1N1 2009 と弱い交差性の抗体を有するものが存在するという米国 CDC からの報告がある⁸⁾。このことは成人・年長者が過去に患ったインフルエンザとの何らかの交差性や、これまでの何回か接種しているワクチンとの交叉性や、これらに起

因して、生体側に広い意味での何かの免疫がすでに獲得されていたことが示唆する。これらのことから、本疾患の発症、重症化には生体側因子としても各国や地域別の要因に影響されることがうかがえる。

パンデミック (H1N1) 2009 の病態

インフルエンザは、本質的には気道系（鼻腔・咽頭・気管支等の上気道と気管支/細気管支の下気道）と肺実質へのウイルス感染症である。高熱・関節痛・脳症等の全身症状は、ウイルスが全身にまわるのではなく、呼吸器系臓器への感染によって誘発産生されるサイトカイン等の炎症性物質によるものとされている。パンデミック H1N1 2009 の大多数の患者は、上気道系への感染症であり、一過性（軽症）・無症性に経過する。なお軽症といっても、発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉などの臨床症状を呈し、罹患・発病者にとって苦痛なもので、一過性とは1~2週間で治癒し、入院治療を必要としない程度のものである。感染者総数からみればきわめて一部であるが、ウイルス性肺炎や脳症を引き起こす。脳症は小児に多い。他の基礎疾患を有する例では、感染を契機に基礎疾患の悪化とウイルス性肺炎を引き起こしやすいと指摘されている。なお、基礎疾患として喘息が注目されている。治療されていない軽症喘息例、あるいは過去に軽度の喘息があったが、数年間は症状はなく、寛快したと考えられる例で、このウイルス感染を契機に重症喘息発作が発現した例が多く報告されている⁹⁻¹⁵⁾。このことは、ウイルス感染が喘息の悪化のみならず、喘息自体の発症原因になることを示しているようである。

重症例について述べる。初期のメキシコの重症例18例の報告⁹⁾によると、病態は重症肺炎あるいはARDSで、病理像の特長はウイルス感染によるDAD (Diffuse Alveolar Damage) と細気管支炎であることが示されている。この論文は、新型インフルエンザ発生初期（第一波）で、当時原因が不明であった時の症例である。抗インフルエンザ薬が投与されなかったり、投与されても遅れた例で、インフルエンザに対する治療としては、無治療あるいは不十分であった。いわば、インフル

エンザの自然経過をたどった例という見方もできる。ブラジル、アメリカからの病理の報告で、それぞれの国の死亡例21例、100例の剖検肺の所見の研究であるが、いずれもインフルエンザウイルス感染によるDADや壊死性気管支炎、肺胞出血等の共通した病理所見である^{16,17)}。また、基礎疾患の合併や細菌性感染（肺炎）も死因に寄与していることも報告されている¹⁸⁾。基礎疾患を有さずとも、急激に重症肺炎に至る例が存在することも示されており、重症化因子は同定できないとする考えも強い。なぜ重症化する例と軽症の上気道感染症として終息する例（圧倒的に多い）に別れるのか、生体側の反応、ウイルスの感染部位の差異が想定されているが、現時点では明確な解答はない。

なお、今回のパンデミック (H1N1) 2009 ウイルスが季節性インフルエンザと異なって気道系の病変と同時に肺炎を引き起こしやすい原因は、インフルエンザウイルスレセプターの亜型である、 $\alpha 2, 6$ は気管支に、 $\alpha 2, 3$ は細気管支・肺実質に局在することが報告¹⁹⁾されているが、今回の新型インフルエンザウイルスはこの両者に結合する性質を有する²⁰⁾ため、気管支と肺実質の両者に感染すると理解される。

パンデミック (H1N1) 2009 の治療

パンデミック (H1N1) 2009 の治療法について、WHO 及び米国 CDC から治療ガイドラインが出されているが、いずれも早期治療介入を推奨している。つまり基礎疾患などのハイリスク患者、入院治療を要する例、さらには、重症化する症例に対して、ノイラミターゼ阻害剤（オセルタミビル、ザナミビル）の早期投与が推奨されている^{21,22)}。抗ウイルス薬のパンデミック (H1N1) 2009 への効果については、早期のオセルタミビルの投与で、入院期間の短縮やICUでの治療を必要とするほどの重篤化や死亡へのリスクを減少させる可能性があることが報告されている^{23,24)}。抗ウイルス薬の使用に関して、今後は、副作用や耐性の出現などのモニタリングが重要と考える。また、新規抗インフルエンザウイルス薬として、2010年1月に注射剤（ペラミビル）が、さらにその後10月には

1 回の吸入のみで有効性を発揮する吸入薬（ラニナミビル）が上市された。今後のさらなる新規抗ウイルス薬の開発・上市にも期待したい。

抗ウイルス薬の早期投与は、ウイルスの増殖抑制をするとともに、かなり重症化を阻止すると想定される。生体の過剰反応を抑制すべく、抗炎症療法の併用が重症化あるいははしりような例に有効と考えられる。わが国では、小児科領域において、肺炎や脳症と喘息様症状を併発した例において、喘息憎悪のステロイド療法が施行される例が多数存在した。これらの例をレトロスペクティブにみて、喘息様症状に対しては勿論のこと、肺炎等に対しても有用性を示唆する見解が多い。少なくとも有害（感染に対して）であったとする意見は少ないようだった。現在のところ、ステロイドの有用性については、意見の分かれるところであるが、今後の重要な課題と思われる。

パンデミック（H1N1）2009 においては、基礎疾患を有する場合はそれに対する徹底的治療や、合併症の治療を十分に施すことである。

また、二次性の細菌性肺炎の治療には抗生物質の投与、重症肺炎や呼吸不全などを呈した場合は、呼吸補助、人工呼吸器、ECMO などを使用した全身管理、ARDS に対してはポリミキシン B カラム等を使った血液浄化療法の有用性を示す報告がなされつつある^{25,26)}。

パンデミック（H1N1）2009 の社会経済的要因

パンデミック H1N1 2009 の発生及び重症・重篤・死亡例数は、国や地域によって大きく異なることを既述した。われわれは、発生初期に多くの死亡例を出したパンデミック（H1N1）2009 の発生国とされているメキシコを訪問し、地域差を生み出す要因についての現地調査を実施した。さらに、現地医療機関との共同臨床研究も開始し、パンデミック H1N1 2009 の重症・重篤・死亡に関わる要因を医学的、社会的に深く検証する機会も得た^{27,28)}。

メキシコでは、人々の社会的・経済的格差が大きく、経済的収入によって医療へのアクセスの簡便さ、医療に対する考え方も異なる。さらには受けられる医療の質も異なり、それとともに医療行

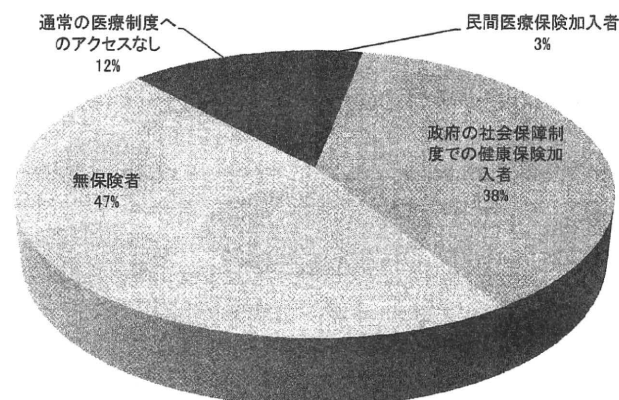


図 2 メキシコの総人口における健康保険保有率

動パターンが異なる。メキシコには政府始動による6つの社会保険組織があるものの、貧困による無保険者及び非常に限られた医療のみを提供されている人口は全人口の約47%である。12%は、医療機関にかからない層である²⁹⁾（図2）。さらに、国勢調査によると、65歳以上の人の50%が何の医療保険も持っていない³⁰⁾。これら無保険者らには、政府による無料診療プログラムが提供されているが、プログラムでの受診申請には、書類手続きが面倒であるうえ、ソーシャルワーク課は疲弊しており、長時間の順番待ちを要する。日雇労働者が多いこのグループの人達には医療施設への受診は困難なことであり、受診の遅れにつながる理由である。パンデミック H1N1 2009 の場合も、重症化してからようやく地域中核病院を受診し、重篤になって中央の高度医療施設へ移送されるという結果になった。

さらに、医療にアクセスしにくい階層には、正確な情報伝達の遅れ、疾病に対する理解の不徹底などにより受診が遅れて重篤化・死亡へとつながった例も少なくないことも実感した。現地の医師らも同意見であった。

これらメキシコの事情とわが国のそれを対比してみると、本邦の医療インフラの優位点が浮かび上がる。本邦では、国民皆保険制度が導入されており、国民のほとんどは保険を有していることから、医療へのアクセスが容易である。病気に罹患するとすぐに医者にかかるという習慣も根づいており、早期受診の意識が高い。特に、パンデミッ